



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 32 33 764.7
22 Anmeldetag: 11. 9. 82
43 Offenlegungstag: 15. 3. 84

71 Anmelder:
R.P. Scherer GmbH, 6930 Eberbach, DE

72 Erfinder:
Gabler, Wilfried, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 6900
Heidelberg, DE; Leiberich, Richard, Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., 6930 Eberbach, DE

Gabler, Wilfried

54 Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten

Um bei einem Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen in magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Form die Stabilität des die Dosierungseinheit überziehenden, magensaftresistenten Schutzfilms zu erhöhen, wird vorgeschlagen, daß auf die Dosierungseinheiten in einem ersten Arbeitsschritt eine saure Isolierschicht und in einem zweiten Arbeitsschritt eine magensaftresistente Lackschicht aufgetragen werden, wobei die saure Isolierschicht als Hauptbestandteil wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose, enthält und wobei die saure Isolierschicht außerdem 15%–30% einer wasserlöslichen, festen, kristallinen, nicht flüchtigen, pharmakologisch akzeptablen ein- oder mehrbasischen organischen Säure und 5%–15% eines wasserlöslichen Weichmachers, bezogen auf die Menge der Celluloseether, enthält.
(32 33 764)

DE 32 33 764 A 1



A 45 315 u
u - 202
10. September 1982

Anmelderin: R. P. Scherer GmbH
Gammelsbacher Str. 2
6930 Eberbach/Baden

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen in magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Form, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Dosierungseinheiten in einem ersten Arbeitsschritt eine saure Isolierschicht und in einem zweiten Arbeitsgang eine magensaftresistente Lackschicht aufgetragen werden, wobei die saure Isolierschicht als Hauptbestandteil wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose, enthält und wobei die saure Isolierschicht außerdem 15 % bis 30 % einer wasserlöslichen, festen, kristallinen, nicht flüchtigen, pharmakologisch akzeptablen ein- oder mehrbasischen organischen Säure und 5 % bis 15 % eines wasserlöslichen Weichmachers, bezogen auf die Menge der Celluloseether, enthält.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säuren Citronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Korksäure, Äpfelsäure oder Ascorbinsäure oder ein Gemisch von zwei oder mehreren dieser Säuren ist.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeich-

X

net, daß die saure Isolierschicht 20 % Citronensäure und 10 % Glyzerin bezogen auf die Menge der Celluloseether enthält.

4. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die saure Isolierschicht in einer Menge von 2 mg bis 6 mg/cm² Oberfläche der Dosierungseinheit aufgetragen wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel für die saure Isolierschicht eine Mischung aus gleichen Gewichtsteilen von Methanol und Dichlormethan oder Ethanol und Dichlormethan oder 60 %iges wässriges Ethanol verwendet wird, wobei der Feststoffgehalt der Lösung 5 % bis 10 % beträgt.
6. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Lackschicht aus einem Halbester von Cellulosederivaten mit mehrbasischen Carbonsäuren, bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mit einem Zusatz von 15 % bis 25 % bezogen auf den Halbester des Cellulosederivates eines pharmakologisch akzeptablen Weichmachers, z.B. Phthalsäureester mit primären C₁-C₄-Alkoholen oder acetylierten Citronensäure-trialkylester mit primären C₂-C₄-Alkoholen, bevorzugt Dibutylphthalat oder Acetylcitronensäuretributylester besteht.
7. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente Lackschicht in einer Menge von 5 mg bis 12 mg/cm² Oberfläche der Dosierungseinheit aufgetragen wird.

X

11.09.82

3233764

A 45 315 u

u - 202

10. September 1982

- 3 -

8. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel der magensaftresistenten Lackschicht eine Mischung gleicher Gewichtsteile Ethanol und Dichlormethan oder Ethanol und Aceton und Wasser im Gewichtsverhältnis 8:1:1 verwendet wird, deren Feststoffgehalt zwischen 5 % und 10 % liegt.
9. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von saurer Isolierschicht zu magensaftresistenter Lackschicht 0,5 bis 2 zu 2,5 bis 5 beträgt.
10. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Herstellung der Isolierschicht verwendete Lösung folgende Zusammensetzung hat:

Hydroxypropylmethylcellulose	
50 mPa.s (z.B. Methocel ^R 50)	0,250
Hydroxypropylmethylcellulose	
15 mPa.s (z.B. Methocel ^R 15)	1,750
Hydroxypropylmethylcellulose	
5 mPa.s (z.B. Methocel ^R 5)	3,000
Citronensäure	1,000
Glycerin, wasserfrei	0,500
Ethanol	56,100
Wasser	37,400
	<hr/>
	100,000
	=====

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Herstellung der sauren Schutzschicht verwendete Lösung folgende Zusammensetzung hat:

Hydroxypropylmethylcellulose	
15 mPa.s (z.B. Methocel 15 ^R)	3,000
Hydroxypropylmethylcellulose	
5 mPa.s (z.B. Methocel 5 ^R)	2,000
Weinsäure	1,000
Propandiol (1,2)	1,000

X

Ethanol	46,500
Dichlormethan	46,500
	<hr/>
	100,00
	=====

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die zur Herstellung der sauren Schutzschicht verwendete Lösung folgende Zusammensetzung hat:

Hydroxypropylmethylcellulose	
15 mPa.s (z.B. Methocel 15 ^R)	3,00
Hydroxypropylmethylcellulose	
5 mPa.s (z.B. Methocel 5 ^R)	4,00
Citronensäure	1,50
Propandiol (1,2)	1,50
Ethanol	45,00
Dichlormethan	45,00
	<hr/>
	100,00
	=====

X

A 45 315 u
u - 202
10. September 1982

Anmelderin: R.P. Scherer GmbH
Gammelsbacher Str. 2
6930 Eberbach/Baden

B e s c h r e i b u n g :

Verfahren zur Herstellung oralen Dosierungseinheiten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung oraler Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen in magensaftresistenter, dünndarmlöslicher Form.

Bestimmte Erkrankungen und/oder therapeutische Maßnahmen machen es erforderlich, den Patienten täglich über einen langen Zeitraum alkalisch wirkende Substanzen, z.B. Natriumcarbonat, zuzuführen. Dies gelingt nur durch parenterale Vorabreichung als Spritze oder Infusion. Eine orale Applikation ist deshalb ausgeschlossen, weil durch den Salzsäuregehalt des Magensaftes der alkalisch reagierende Inhaltsstoff sofort neutralisiert wird. Bei Zugabe sehr großer Mengen der oral zugeführten, alkalisch reagierenden Substanz würde schließlich die gesamte Magensalzsäure neutralisiert, so daß einmal die saure Schutzbarriere gegen mikrobielle Infektionen des Verdauungstraktes verloren geht, andererseits durch den körpereigenen Regelmechanismus der Magen zu erhöhter Salzsäureproduktion angeregt wird, was wiederum zu Erkrankungen des Magens führen kann.

Um die täglich erforderliche parenterale Applikation mit ihren Unannehmlichkeiten und bekannten möglichen Komplikationen - z. B. Infektionen an der Einstichstelle der Injektion oder In-

fusion - zu umgehen, ist eine orale Applikation der Dosierungseinheit mit einem hohen Gehalt an alkalisch reagierenden Inhaltsstoffen erforderlich. Die alkalisch reagierenden Inhaltsstoffe müssen vor der Einwirkung des sauren Magensaftes geschützt, aber im neutralen bis schwach alkalischen Bereich des Duodenums gelöst werden und zur Resorption verfügbar sein.

Es stellt sich somit das Problem, eine alkalisch reagierende Dosierungseinheit mit einem Überzug zu versehen, der einerseits im sauren Milieu des Magens unlöslich ist, sich aber andererseits im neutralen bis schwach alkalischen Bereich des Duodenums auflöst.

Seit vielen Jahren sind polymere Filmbildner bekannt, die diese Voraussetzung erfüllen, z.B. Halbester von Cellulosederivaten mit mehrbasischen Säuren, wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMC-AS), Ethylcarboxymethylcellulose (ECMC), oder synthetische Polymere oder Copolymere der Acrylsäuren und Acrylsäureester (Eudragit), Ethylen-maleinsäurealkylhalbester-Copolymerisate, Methylvinylethermaleinsäurealkylhalbester-Copolymerisate.

Diese Filmbildner zeichnen sich dadurch aus, daß sie im stark sauren wässrigen Milieu unlöslich sind, sich dagegen im schwach sauren bis schwach alkalischen wässrigen Milieu infolge der Ionisation der freien Carboxylgruppen auflösen.

Werden nun orale Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch reagierenden Inhaltsstoffen durch eine Schicht oben genannter polymerer Filmbildner umhüllt, erwartet man Magensaftresistenz und Dünndarmlöslichkeit. Es hat sich aber gezeigt, daß die so behandelten oralen Dosierungseinheiten mit einem hohen Gehalt an alkalisch reagierenden Inhaltsstoffen nicht sicher ma-

X

A 45 315 u

u - 202

10. September 1982

- 7 -

gensaftresistent sind, sondern bereits im sauer reagierenden Magensaft zerfallen, wodurch der therapeutische Effekt des Arzneimittels vernichtet wird. Durch Spuren von Feuchtigkeit, die entweder bereits bei der Filmbeschichtung, bei der unsachgemäßen Lagerung oder im sauer-wässrigen Milieu des Magensaftes in die Dosierungseinheit eindringt, werden durch die alkalisch reagierenden Inhaltsstoffe die freien Carboxylgruppen des polymeren Filmbildners ionisiert, so daß der Filmbildner wasserlöslich wird. Weiteres Eindringen von Wasser löst dann große Mengen der alkalischen Inhaltsstoffe, so daß der gesamte Filmüberzug aufgelöst wird.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zu entwickeln, das es ermöglicht, die Stabilität von Dosierungseinheiten mit einem magensaftresistenten, dünndarmlöslichen Überzug auch dann zu gewährleisten, wenn die Dosierungseinheit alkalisch wirkende Inhaltsstoffe aufnimmt.

Diese Aufgabe wird bei dem eingangs beschriebenen Verfahren erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß auf die Dosierungseinheiten in einem ersten Arbeitsschritt eine saure Isolierschicht und in einem zweiten Arbeitsschritt eine magensaftresistente Lackschicht aufgetragen werden, wobei die saure Isolierschicht als Hauptbestandteil wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose, enthält und wobei die saure Isolierschicht außerdem 15 % bis 30 % einer wasserlöslichen, festen, kristallinen, nicht flüchtigen pharmakologisch akzeptablen ein- oder mehrbasischen organischen Säure und 5 % bis 15 % eines wasserlöslichen Weichmachers bezogen auf die Menge der Celluloseether enthält.

Unter Dosierungseinheiten werden im Rahmen der vorliegenden Anmeldung alle festen, oral applizierbaren Einheiten einbezogen, beispielsweise Weichkapseln und Hartkapseln aus Gelatine mit oder ohne Zusatz weiterer Gelbildner, Kapseln aus anderen phar-

X

makologisch akzeptablen Materialien, z.B. wasserlöslichen, hitzegelieglichen Celluloseethern, (Meth-)Acrylsäure-(Meth-)Acrylsäureester-Copolymerisaten, Stärke, Pullulan, Alginaten, Chitin und anderen filmbildenden polymeren Kohlehydraten und/oder deren Derivaten, weiterhin Tabletten, Zuckerdragees, Film-dragees, Pillen oder Oblaten-Kapseln.

Als wasserlösliche, feste, kristalline, nicht flüchtige, pharmakologisch akzeptable ein- oder mehrbasische organische Säuren kann man dabei vorteilhaft die folgenden Säuren benutzen:

Citronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Korksäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure. Bevorzugt wird die Verwendung von Citronensäure.

Dabei ist es besonders vorteilhaft, wenn die saure Isolierschicht 20 % Citronensäure und 10 % Glycerin bezogen auf die Menge der Celluloseether enthält. Vorzugsweise wird die saure Isolierschicht in einer Menge von 2 mg bis 6 mg/cm² Oberfläche der Dosierungseinheit aufgetragen.

Es kann vorgesehen sein, daß als Lösungsmittel für die saure Isolierschicht eine Mischung aus gleichen Gewichtsteilen von Methanol und Dichlormethan oder Ethanol und Dichlormethan oder 60 %iges wässriges Ethanol verwendet wird, wobei der Feststoffgehalt der Lösung 5 % bis 10 % beträgt.

Die magensaftresistente Lackschicht besteht vorzugsweise aus einem Halbester von Cellulosederivaten mit mehrbasischen Carbonsäuren, bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, mit einem Zusatz von 15 % bis 25 % bezogen auf den Halbester des Cellulosederivates eines pharmakologisch akzeptablen Weichmachers, z.B. Phthalsäureester mit primären C₁-C₄-Alkoholen oder acetylierten Citronensäure-Trialkylestern mit primären C₂-C₄-Alkoholen, be-

X

A 45 315 u
u - 202
10. September 1982

- 9 -

vorzuzug Dnbutylphthalat oder Acetyl-Citronensäuretributylester.

Günstig ist es, wenn die magensaftresistente Lackschicht in einer Menge von 5 mg bis 12 mg/cm² Oberfläche der Dosierungseinheit aufgetragen wird.

Es kann vorgesehen sein, daß als Lösungsmittel der magensaftresistenten Lackschicht eine Mischung gleicher Gewichtsteile Ethanol und Dichlormethan oder Ethanol und Aceton und Wasser im Gewichtsverhältnis 8:1:1 verwendet werden, deren Feststoffgehalt zwischen 5 % und 10 % liegt.

Das Gewichtsverhältnis von saurer Isolierschicht und magensaftresistenter Lackschicht beträgt vorzugsweise 0,5 bis 2,0 zu 2,5 bis 5,0.

Man hat zwar bereits versucht, Weichgelatine kapseln oder Hartgelatine kapseln mit einer ersten Lackschicht zu beschichten, die noch keine Magensaftresistenz bewirkt, und eine magensaftresistente Lackschicht auf dieser ersten anzuordnen. In der deutschen Patentanmeldung P 23 40 060.4 ist ein Verfahren beschrieben, mit dem die Versprödung von Weichgelatine kapseln nach der Beschichtung mit wässriger Eudragit-L-Dispersion verhindert werden soll. Dies wird dadurch erreicht, daß als eine erste Lackschicht (Isolierschicht) der magensaftlösliche Eudragit-E-Lack aufgetragen wird. Anschließend wird die Magensaftresistenz durch Auftragen des magensaftresistenten Eudragit-L als zweite Schicht erzielt.

Auf Hartgelatine kapseln ist auch bereits eine Lackschicht aus einer nicht magensaftresistenten Mischung von Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylcellulose und Polyvinylpyrrolidon aufgetragen worden, die eine feste Verankerung der zweiten magensaftresistenten Lackschicht aus Celluloseacetatphthalat bewir-

X

ken soll (P 19 24 647.0-41).

Bei einer ähnlichen Anwendung wird auf eine Hartgelatine kapsel eine erste Schicht aus Polyvinylpyrrolidon und eine zweite Schicht aus einem magensaftresistenten Überzug aus Celluloseacetatphthalat aufgetragen (GB 1 190 387).

Es hat sich jedoch gezeigt, daß ein auf diese Weise hergestellter und aufgetragener Vorlack nicht in der Lage ist, die Magensaftresistenz zu verbessern, d.h. die Schutzwirkung ist unzureichend. Dies ist beispielsweise der Fall bei den folgenden Substanzen:

Polyvinylpyrrolidon, wasserlösliche Celluloseether z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxymethylmethylcellulose, Schellack einzeln oder in Mischung ohne oder zusammen mit pharmakologisch akzeptablen Weichmachern, z.B. Polyethylenglykole, 1,2-Propandiol, Glycerin, Glycerintriacetat, Phthalsäuremethylester, Phthalsäureethylester, Phthalsäurebutylester, acetylierte oder nicht acetylierte Citronensäuretriethyl- oder tributylester, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Methylenchlorid, Wasser, einzeln oder in Mischung.

Es hat sich dagegen völlig überraschend herausgestellt, daß ein geringer Zusatz wasserlöslicher, fester, kristalliner, nicht flüchtiger, pharmakologisch akzeptabler ein- oder mehrbasischer organischer Säuren zu diesem Vorlack zu einer sicher magensaftresistenten, dünndarmlöslichen Dosierungseinheit auch bei einem hohen Gehalt an alkalisch wirkenden Inhaltsstoffen führt.

Der saure Vorlack (erste Schutzschicht) und der magensaftresistente Überzug können mit allen, in der pharmazeutischen Technologie üblichen Verfahren aufgetragen werden, z.B. in Wirbelschichtgeräten (Glatt, Glatt-Wurster, Aeromatic), in perforier-

X

A 45 315 u

u - 202

10. September 1982

- 11 -

ten Dragierkesseln (Driacoater, Accela-Cota, Hi-Coter) oder in gewöhnlichen Dragierkesseln, z.B. mit Hilfe des Tauchrohres.

Der Lack wird in Form einer Lösung mit bis zu 10 % Feststoff verdüst, wobei sowohl Zweistoffdüsen mit Preßluft als auch Airlessssprühpistolen verwendbar sind.

Wegen der bekannten thermischen Instabilität des NaHCO_3 ist die Anwendung höherer Temperaturen bei der Filmbeschichtung zu vermeiden. So sollen 40°C nicht überschritten werden.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele erläutert, ohne den Umfang der Erfindung einzuschränken:

Beispiel 1:

Weichgelatine kapseln der Größe 16 minims oblong, die nach dem Scherer-Rotary-Die-Process hergestellt worden sind, enthalten im öligen Inhalt 750 mg Natriumhydrogencarbonat. Die Oberfläche einer Kapsel beträgt $7,0 \text{ cm}^2$. In einem GLATT-Wirbelschichtgerät WSG 15 werden 25.000 Stück der beschriebenen Weichgelatine kapseln magensaftresistent beschichtet.

Zur Erzeugung der Isolierschicht werden auf die Kapseln 10,0 kg einer Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulose	
50 mPa.s (z.B. Methocel ^R 50)	0,250
Hydroxypropylmethylcellulose	
15 mPa.s (z.B. Methocel ^R 15)	1,750
Hydroxypropylmethylcellulose	
5 mPa.s (z.B. Methocel ^R 5)	3,000
Citronensäure	1,000
Glycerin, wasserfrei	0,500
Ethanol	56,100
Wasser	37,400

100,00

=====

X

Bei einer Zuluft-Temperatur von 36° bis 38° C wird die Lacklösung mit einer Geschwindigkeit von ca. 320 g/min mit einer Zweistoffdüse mit einer Bohrung von 1,2 mm bei einem Preßluftdruck von 4-6 bar versprüht. Die Kapseln erhalten eine Isolierschicht von 26,0 mg, entsprechend 2,70 mg Lacktrockenmasse/cm² Kapseloberfläche.

Ohne die Wirbelung zu unterbrechen, wird nach dem Auswaschen der Düse mit ca. 0,5 Liter einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus gleichen Gewichtsteilen Ethanol und Dichlormethan, die magensaftresistente zweite Lackschicht aufgetragen. Hierzu werden unter gleichen Bedingungen mit einer Sprühgeschwindigkeit von 350 g/min 17,500 kg Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	5,000
(z.B. HP 55 ^R)	1,000
Dibuthylphthalat	47,000
Ethanol	47,000
Dichlormethan	
	<hr/>
	100,000
	=====

Das entspricht einer Menge von 42,0 mg Lacktrockenmasse pro Kapsel bzw. 6,0 mg/cm² Kapseloberfläche.

Nach dem Vertreiben des Rest-Lösungsmittels sind die Kapseln nach den standardisierten Prüfmethode des DAB 8, des Eur. Pharm. und der USP 2 Stunden lang magensaftresistent und zerfallen im künstlichen Darmsaft bzw. in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 innerhalb von 10 Minuten. Die Kapseln zeigen eine ausgezeichnete Lagerfähigkeit, auch nach 2 1/2 Jahren ergeben sich keinerlei Auflösungserscheinungen der Schutzschichten.

X

Beispiel 2:

Hartgelatinekapseln der Größe 0 z.B. Scherer-STAR-LOCK^R-Kapseln werden mit einer Pulvermischung folgender Zusammensetzung auf einer üblichen Hartgelatinekapselfüllmaschine befüllt:

Natriumhydrogencarbonat	0,750 g
Magnesiumstearat	0,035 g
Aerosil 200	0,015 g
	<hr/>
	0,800 g
	=====

Die Kapseln werden anschließend sehr sorgfältig poliert, um staubförmiges Füllgut von der Kapseloberfläche zu entfernen.

In einem Driacoater 1200 werden 80.000 solcher Hartgelatine-kapseln magensaftresistent beschichtet. Die Kapseloberfläche beträgt 5,15 cm².

Zur Erzeugung der Isolierschicht werden auf die Kapseln 34,286 kg einer Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulose 15 mPa.s (z.B. Methocel 15 ^R)	3,000
Hydroxypropylmethylcellulose 5 mPa.s (z.B. Methocel 5 ^R)	2,000
Weinsäure	1,000
Propandiol (1,2)	1,000
Ethanol	46,500
Dichlormethan	46,500
	<hr/>
	100,000
	=====

Der perforierte Kessel des DRIACOATERS drehte sich mit 8 UpM.
Die durch das Haufwerk der Kapseln geblasene Zuluft hatte eine

X

Temperatur von 40° C. Für das Verdüsen der Lacklösung wurde ein Walther-Airless-Sprühsystem eingesetzt mit einer Düse Nr. 711 und 3,5 bar Preßluftdruck für die Airless-Pumpe. Unter diesen Bedingungen wurden 450 g Lacklösung pro Minute aufgetragen. Die Kapseln erhalten eine Isolierschicht von 30 mg, entsprechend 5,83 mg Lacktrockenmasse/cm² Kapseloberfläche.

Ohne die Rotation und den Luftstrom zu unterbrechen, wird nach dem Auswechseln der Airlesspumpe und dem Auswaschen der Düse mit ca. 0,5 Liter einer Lösungsmittelmischung, bestehend aus gleichen Gewichtsteilen Ethanol und Dichlormethan die magensaftresistente zweite Lackschicht aufgetragen. Unter den gleichen Bedingungen wie vorab beschrieben, werden 64,000 kg Lacklösung folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (z.B. HP55 ^R)	6,25
Acetylcitronensäuretributylester (z.B. Citroflex A 4 ^R)	1,25
Ethanol	74,00
Aceton	9,25
Wasser	9,25
	<hr/>
	100,00
	=====

Das entspricht einer Menge von 60 mg Lacktrockenmasse pro Kapsel bzw. 11,65 mg/cm² Kapseloberfläche.

Die Kapseln sind nach den standardisierten Prüfmethode des DAB 8, des Eur. Pharm. und der USP zwei Stunden lang magensaftresistent und lösen sich im künstlichen Darmsaft bzw. in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 innerhalb von 15 Minuten. Die Kapseln zeigen eine ausgezeichnete Lagerfähigkeit, auch nach 2 1/2 Jahren ergeben sich keinerlei Auflösungserscheinungen der Schutzschichten.

X

A 45 315 u
u - 202
10. September 1982

- 15 -

Beispiel 3:

Oblong-Tabletten werden durch Verpressen einer Granulat-Pulvermischung der nachfolgenden Zusammensetzung hergestellt:

Natriumhydrogencarbonat) granuliert mit	0,750
Maisstärke) Gelatine-Schleim	0,075
Talcum (pulverförmig)		0,075
		<hr/>
		0,900
		=====

Die Oberfläche der Oblong-Tabletten beträgt $6,1 \text{ cm}^2$.

In einem gewöhnlichen, birnenförmigen Dragierkessel mit eingebauten Schikanen werden mit Hilfe eines Boehringer-Strunck-Tauchrohr-Gerätes 25.000 Oblong-Tabletten magensaftresistent beschichtet.

Zuvor werden die Oblong-Tabletten mit 1 mg Schellack je cm^2 isoliert. Hierzu werden $3,050 \text{ kg}$ der folgenden Lacklösung aufgesprüht:

Schellack wachsfrei	5,00
Ethanol	95,00
	<hr/>
	100,00
	=====

Die Beschichtung wird unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Bei einer Kesselrotation von 30 UpM wird durch das Tauchrohr ein Zuluftstrom von $500 \text{ m}^3/\text{Stunde}$ mit einer Temperatur zwischen 39° C und 41° C in das Haufwerk der Oblong-Tabletten geleitet. Mittels einer Zweistoffdüse mit einer Bohrung von $0,8 \text{ mm}$ wird der Lack mit einer Geschwindigkeit von 100 g/min aufgesprüht. Der Preßluftdruck an der Zweistoffdüse ist hierbei auf $2,5 \text{ bar}$

X

eingestellt.

Nach einer kurzen Trockenphase von 5 Minuten werden ohne Änderung der Beschichtungs-Parameter und ohne Zwischenreinigung der Düse 9,150 kg des sauren Isolierlackes folgender Zusammensetzung aufgetragen:

Hydroxypropylmethylcellulose 15 mPa.s (z.B. Methocel 15 ^R)	3,00
Hydroxypropylmethylcellulose 5 mPa.s (z.B. Methocel 5 ^R)	4,00
Citronensäure	1,50
Propandiol (1,2)	1,50
Ethanol	45,00
Dichlormethan	45,00
	<hr/>
	100,00
	=====

Das entspricht einer Menge von 36,6 mg Lacktrockenmasse je Ob-
long-Tablette bzw. 6,0 mg Lacktrockenmasse je cm² Tablettenober-
fläche.

Ohne Pause wird nach dem Auswaschen der Düse mit ca. 0,5 Liter einer Lösungsmittelmischung bestehend aus gleichen Gewichtstei-
len Ethanol und Dichlormethan die magensaftresistente Lackschicht
aufgetragen. Hierzu werden bei einer Sprühgeschwindigkeit von
200 g/min unter sonst gleichen Bedingungen 20,000 kg Lacklösung
folgender Zusammensetzung aufgesprüht:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (z.B. HP 55 ^R)	5,00
Dibutylphthalat	1,00
Ethanol	47,00
Dichlormethan	47,00
	<hr/>
	100,00
	=====

X

A 45 315 u

u - 202

10. September 1982

- 17 -

Das entspricht einer Menge von 48 mg Lacktrockenmasse pro Oblong-Tablette bzw. 7,87 mg je cm² Tabletten-Oberfläche.

Nach dem Vertreiben des Restlösungsmittels sind die Oblong-Tabletten nach den standardisierten Prüfmethode des DAB 8, der Eur. Pharm. und der USP 2 Stunden lang magensaftresistent und zerfallen im künstlichen Darmsaft bzw. in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 5,8 innerhalb von 15 Minuten. Die Lagerfähigkeit entspricht der der Kapseln der Beispiele 1 und 2.

Alle Prozent- und Anteilsangaben in dieser Anmeldung sind Gewichtsprozentangaben bzw. Gewichtsanteilangaben.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.